

# Опыт применения сунитиниба при метастатическом почечно-клеточном раке в Центральной и Восточной Европе: субанализ международного исследования расширенного доступа\*

Eduard Vrdoljak<sup>1</sup>, Lajos Géczi<sup>2</sup>, Jozef Mardiak<sup>3</sup>, Tudor-Eliade Ciuleanu<sup>4</sup>,  
Sophie Leyman<sup>5</sup>, Ke Zhang<sup>6</sup>, Peter Sajben<sup>7</sup>, Laszlo Torday<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Medical School Split, Center of Oncology, University Hospital Split, Spinciceva 1, 21 000 Split, Croatia;  
e-mail: [edo.vrdoljak@gmail.com](mailto:edo.vrdoljak@gmail.com);

<sup>2</sup> National Institute of Oncology, Budapest, Hungary;

<sup>3</sup> Department of Medical Oncology, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic;

<sup>4</sup> Institute of Oncology Ion Chiricuta, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu, Cluj-Napoca, Romania;

<sup>5</sup> Pfizer Inc., Brussels, Belgium;

<sup>6</sup> Pfizer Inc., La Jolla, CA, USA;

<sup>7</sup> Pfizer Inc., New York, NY, USA;

<sup>8</sup> Department of Oncotherapy, University of Szeged, Szeged, Hungary

Международное открытое исследование расширенного доступа предусматривало лечение сунитинибом пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) в период с 2005 по 2011 г. в рамках программы благотворительно-исследовательского применения. В данном ретроспективном анализе оценены исходы терапии у пациентов из стран Центральной и Восточной Европы (ЦВЕ), участвующих в международном открытом исследовании расширенного доступа. Сунитиниб (начальная доза 50 мг 1 раз в день перорально, со снижением дозы в случае развития токсичности) назначался в виде повторных 6-недельных циклов (4 нед лечения и 2 нед перерыв) до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Оценку опухолевых очагов выполняли на основании критериев RECIST (Критерии оценки ответа при солидных опухолях) в соответствии с местными стандартами лечения. В общей сложности 401 пациент стран ЦВЕ получил лечение сунитинибом (медиана длительности лечения 9,6 мес), из которых у 378 оценивали ответ опухоли на терапию. Наиболее частыми нежелательными явлениями III степени тяжести и выше были утомляемость (7,5 %), артериальная гипертензия (7,0 %), тромбоцитопения (6,5 %), диарея (4,2 %), тошнота (3,7 %), ладонно-подошвенный синдром (3,7 %) и нейтропения (3,0 %). Медиана общей выживаемости составила 30,7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 23,3–... мес). Общая выживаемость, как правило, была выше у пациентов без предшествующей терапии цитокинами по сравнению с пациентами, получавшими цитокины в первой линии (медиана 60,8 мес против 27,5 мес;  $p = 0,1324$ ). Среди пациентов, у которых оценивали ответ опухоли на терапию, 4,0 % достигли полного и 14,6 % частичного ответа (частота объективного ответа 18,5 % (95 % ДИ 14,7–22,8)). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,6 мес (95 % ДИ 10,3–12,8). В условиях ретроспективной клинической практики Сунитиниб продемонстрировал эффективность и безопасность у больных мПКР в странах ЦВЕ. В рамках программы расширенного доступа регистрировалась более низкая частота ответа опухоли на терапию, однако результаты выживаемости были сопоставимы с данными показателями, полученными для сунитиниба в клиническом исследовании III фазы при мПКР.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, метастатический рак, сунитиниб, исследование расширенного доступа

## Введение

Сунитиниб, пероральный низкомолекулярный ингибитор, мишенями которого являются многочисленные рецепторные тирозинкиназы, участвующие в опухолевом росте и ангиогенезе, в том числе рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) -1, -2 и -3, рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR)  $\alpha$  и  $\beta$ , рецептор фактора роста стволовых клеток (с-KIT), FMS-подобная тирозинки-

наза 3 (FLT3), рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1R) и рецептор глиального нейротрофического фактора (RET) [1]. Сунитиниб одобрен в Европе в 2006 г. для лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) и с тех пор стал стандартом 1-й линии терапии мПКР с благоприятным или промежуточным прогнозом и опцией для 2-й линии терапии в случае неблагоприятного прогноза [2, 3]. Эффективность препарата была продемонстриро-

\* Pathol Oncol Res 2015; 21:775–82. DOI 10.1007/s12253-014-9889-0.

вана в крупном международном рандомизированном регистрационном исследовании III фазы, сравнивающим сунитиниб с интерфероном- $\alpha$  у пациентов с мПКР, ранее не получавших лечение ( $n = 750$ ) [4, 5]. Сунитиниб продемонстрировал преимущество перед интерфероном- $\alpha$  с точки зрения выживаемости без прогрессирования (ВБП) (медиана 11 мес против 5 мес;  $p < 0,001$ ), общей выживаемости (ОВ) (медиана 26,4 мес против 21,8 мес;  $p = 0,05$ ) и частоты объективного ответа (47 % против 12 %;  $p < 0,001$ ) [4, 5].

Популяции пациентов с распространенным ПКР, объединенные по территориальному признаку, как правило, имеют более гетерогенные демографические данные и характеристики заболевания, чем пациенты, отобранные для клинических исследований. В программах расширенного доступа обычно используются менее строгие критерии включения, чем в клинических исследованиях, и пациенты, для которых лечение недоступно или которые не подходят для клинических исследований, имеют возможность получить новую лекарственную терапию до ее одобрения. Результаты программы расширенного доступа дополняют стандартные клинические исследования, обеспечивая понимание подходов к лечению в реальной практике, безопасности и эффективности для расширенной популяции онкологических больных, в том числе с плохим прогнозом.

Международное открытое исследование расширенного доступа было организовано в исследовательских центрах Северной, Центральной и Южной Америки, Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона, Австралии и Африки в 2005 г. для благотворительно-исследовательского применения сунитиниба у пациентов с мПКР в странах, где еще не было получено одобрение контролирующих органов [6]. Окончательные результаты, основанные на наблюдении пациентов в период 2005–2011 гг., подтвердили безопасность и эффективность сунитиниба в расширенной популяции пациентов с мПКР в 52 странах с различными клиническими подходами [7]. Профиль токсичности препарата в реальной клинической практике не отличался от результатов исследования III фазы [4, 5]. Медианы ВБП и ОВ составили 9,4 и 18,7 мес соответственно, частота объективного ответа – 16 % [7].

В ретроспективном анализе данных международного исследования сунитиниба расширенного доступа изучены результаты терапии пациентов из стран Центральной и Восточной Европы (ЦВЕ) – регионе с одним из самых высоких показателей заболеваемости ПКР во всем мире [8], а также, по имеющимся данным, с более неблагоприятными исходами у онкологических больных и с ограниченными возможностями 2-й и 3-й линии терапии по сравнению с другими европейскими странами [9–11].

## Материалы и методы

**Отбор пациентов.** Критерии отбора пациентов в международное исследование расширенного доступа были сведены к минимуму для достижения гетерогенности исследуемой популяции. Включались пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет с гистологически верифицированным мПКР (любой гистологический подтип), с адекватной функцией внутренних органов, без серьезных сопутствующих заболеваний; все предшествующие явления лекарственной токсичности должны были быть разрешены к моменту включения в исследование. Включение в исследование разрешалось независимо от функционального статуса по шкале ECOG (Восточная объединенная онкологическая группа) и предшествующей терапии (ранее получали/не получали системное лечение). Больные с бессимптомными метастазами в головной мозг также подходили для включения в исследование. Пациенты исключались из исследования, если они получали предшествующую терапию сунитинибом.

Одобрение на проведение исследования было получено от экспертного совета организации или независимых этических комитетов в каждом участвующем центре. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование проводили в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации. Исследование проводилось при поддержке компании Пфайзер Инк. и зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov (NCT00130897).

Для субанализа результатов пациенты с мПКР, получавшие лечение сунитинибом в исследовательских центрах Болгарии, Хорватии, Чешской Республики, Венгрии, Румынии, Российской Федерации, Сербии, Словакии и Словении, были отобраны из общей популяции международного исследования расширенного доступа.

**Исследуемая терапия.** Пациенты получали сунитиниб в начальной дозе 50 мг 1 раз в день перорально (при явлениях токсичности доза снижалась до 37,5; 25 или в некоторых случаях до 12,5 мг 1 раз в день) повторяющимися 6-недельными циклами (4 нед лечения с последующим 2-недельным перерывом) до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или отзыва информированного согласия. Паллиативная лучевая терапия (кроме целевых опухолевых очагов) допускалась по усмотрению лечащего врача. В этом случае лечение сунитинибом на некоторое время прерывалось для проведения сеанса лучевой терапии.

**Оценка результатов исследования.** Оценка безопасности (физикальное обследование и клинико-лабораторные анализы) проводилась на этапе скрининга и в 1, 14 и 28-й день первого цикла лечения, а также в 1-й и 28-й день каждого последующего цикла. Неже-

лательные явления классифицировались по степени тяжести в соответствии с СТCAE (Общая терминология критериев нежелательных явлений, версия 3.0) Национального института рака (NCI); оценивалась их взаимосвязь с приемом сунитиниба. Пациенты, прекратившие лечение сунитинибом вследствие нежелательного явления, наблюдались в дальнейшем до купирования или стабилизации симптомов.

Оценку опухолей, не предусмотренную протоколом исследования, проводили на основании критериев RECIST (Критерии оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.0) в соответствии с местными стандартами лечения для каждого участвующего центра. Обобщенный анализ компьютерной томографии не выполняли. Результаты, представляющие интерес, включали частоту объективного ответа (полный + частичный ответы), ВБП (время от начала лечения сунитинибом до прогрессирования заболевания или летального исхода по любой причине) и ОВ (время от начала лечения сунитинибом до летального исхода по любой причине, с цензурированными данными по выжившим пациентам при последнем обследовании).

**Статистический анализ.** Анализ безопасности и эффективности проводили в выборке в зависимости от назначенного лечения (ИТТ), включающей всех пациентов, которые получили по крайней мере 1 дозу сунитиниба. Больные с оценкой опухоли без использования критериев RECIST или в случае других ограничений, связанных с целостностью данных, были исключены из анализов эффективности с учетом ответа опухоли. Медиану ВБП и ОВ оценивали методом Каплана–Майера. Были проведены межгрупповые сравнения функций выживания для различных прогностических факторов (предшествующая терапия цитокинами и группы прогноза Мемориального онкологического центра Слоуна–Кеттеринга – MSKCC) с помощью *log-rank*-теста при двустороннем уровне значимости 0,05. Отношения рисков (ОР) и соответствующие двусторонние 95 % ДИ для межгрупповых сравнений вычисляли с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса с учетом различных прогностических факторов. Частоту объективного ответа и соответствующие двусторонние 95 % ДИ вычисляли стандартными методами, исходя из биномиального распределения. Все значения *p* считаются поисковыми.

## Результаты

**Популяция пациентов.** В международном исследовании расширенного доступа 4543 пациента получили 1 или более дозы сунитиниба (ИТТ-популяция), в том числе 401 пациент (8,8 %) – из стран ЦВЕ, включая Болгарию (*n* = 18), Хорватию (*n* = 71), Чешскую Республику (*n* = 50), Венгрию (*n* = 59), Румынию

(*n* = 52), Российскую Федерацию (*n* = 58), Сербию (*n* = 31), Словакию (*n* = 41) и Словению (*n* = 21).

Пациенты популяции ЦВЕ в целом характеризовались благоприятным прогнозом: 85 % имели функциональный статус по шкале ECOG 0 (35,4 %) или 1 (49,9 %) и 87 % принадлежали к группе промежуточного (45,9 %) или благоприятного (40,6 %) прогноза в соответствии с критериями MSKCC. Большинство пациентов (93 %) по данным гистологического исследования имели светлоклеточный рак и ранее перенесли нефрэктомиию. Почти 2/3 больных получали предшествующую системную терапию цитокинами, однако некоторые пациенты (3 %) получали антиангиогенную терапию (табл. 1). При скрининге основные очаги метастазирования локализовались в легких (71,1 % пациентов), костях (31,2 %) и печени (20,2 %). Приблизительно у 50 % больных в процесс вовлекались лимфатические узлы.

**Продолжительность терапии.** Подгруппа стран ЦВЕ в среднем получила 7 (диапазон 1–57) циклов терапии сунитинибом, при этом медиана продолжительности лечения составила 9,6 мес (95 % ДИ 8,1–11,1) (табл. 2). Медиана длительности наблюдения пациентов (от начала терапии сунитинибом до цензурирования выживаемости или смертельных исходов) – 15,5 (диапазон 0,2–75,0) мес. После начала лечения сунитинибом (начальная доза 50 мг 1 раз в день) снижение дозы потребовалось 159 (39,6 %) пациентам. Доза снижалась до 37,5 мг (32,2 % пациентов), до 25 мг (7,2 %) или до 12,5 мг (0,2 %). Исследование было прекращено у 388 (96,8 %) пациентов, при этом наиболее частыми причинами прекращения наблюдения были неэффективность лечения (43,1 %), смерть пациента (15,0 %), плохая переносимость препарата (11,5 %) и отзыв информированного согласия (10,0 %).

**Безопасность.** Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением, в ИТТ-популяции (*n* = 401) были диарея (31,9 %), тошнота (30,9 %), утомляемость (29,4 %), стоматит (27,7 %), снижение аппетита (23,7 %) и артериальная гипертензия (23,2 %), преимущественно низкой степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями III степени тяжести и выше были утомляемость (7,5 %), артериальная гипертензия (7,0 %), тромбоцитопения (6,5 %), диарея (4,2 %), тошнота (3,7 %), ладонно-подошвенный синдром (3,7 %) и нейтропения (3,0 %). Нежелательные явления, связанные с лечением, которые наблюдались в 5 % случаев и более в популяции ЦВЕ, приводятся в табл. 3.

**Эффективность.** Ответ опухоли оценивался у 378 пациентов, из которых 15 (4,0 %) достигли полного ответа и 55 (14,6 %) – частичного ответа, что соответствовало частоте объективного ответа 18,5 % (95 % ДИ 14,7–22,8 %). В общей сложности у 204 (54,0 %) паци-

**Таблица 1.** Демографические и исходные клинические характеристики пациентов

Характеристика	ИТТ-популяция (n = 401)
Медиана возраста, годы (диапазон 19–79 лет)	58,0
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	89 (22,2)
Мужчины/женщины, n (%)	298/103 (74,3/25,7)
Функциональный статус по шкале ECOG, n (%):	
0	142 (35,4)
1	200 (49,9)
2	48 (11,9)
3, 4	4 (1,0)
Данные отсутствуют	7 (1,7)
Гистологический тип, n (%):	
светлоклеточный	373 (93,0)
несветлоклеточный	28 (7,0)
Суммарное количество метастатических очагов, n (%):	
0	4 (1,0)
1	111 (27,7)
2	133 (33,2)
3	73 (18,2)
> 3	80 (20,0)
Предшествующее хирургическое вмешательство по поводу рака почки, n (%):	
нефрэктомия	374 (93,0)
лучевая терапия	123 (30,7)
системная терапия:	
химиотерапия	155 (38,7)
антиангиогенная терапия	12 (3,0)
иммунотерапия	247 (61,6)
Модифицированная группа прогноза по MSKCC:	
благоприятный	163 (40,6)
промежуточный	184 (45,9)
неблагоприятный	37 (9,2)
данные отсутствуют	17 (4,2)

**Примечание.** ECOG — Восточная объединенная онкологическая группа; MSKCC — Мемориальный онкологический центр Слоуна—Кеттеринга.

ентов зафиксирована стабилизация заболевания, в том числе у 12 (3,2 %) наблюдалось стабилизация в течение < 3 мес и у 192 (50,8 %) ≥ 3 мес, у 41 (10,8 %) пациента наступило прогрессирование заболевания (табл. 4).

Медиана ВБП в анализируемой популяции (n = 378) составила 11,6 мес (95 % ДИ 10,3–12,8) (рис. 1а). ВБП была выше у пациентов, ранее не получавших терапию цитокинами (n = 161) (медиана 12,2 мес, 95 % ДИ 9,3–16,5), по сравнению с пациентами, получавшими лечение цитокинами (n = 217) (медиана 11,0 мес, 95 % ДИ 8,8–12,6).

Согласно результатам межгруппового сравнения, ВБП у пациентов, получавших предшествующую терапию цитокинами, была значительно ниже, чем у пациентов, не получавших ранее лечение цитокинами (ОР 1,376; 95 % ДИ 1,065–1,779; p = 0,0141).

**Таблица 2.** Терапия и распределение популяции пациентов

Характеристика	ИТТ-популяция (n = 401)
Терапия сунитинибом:	
медиана циклов лечения (диапазон)	7 (1–57)
снижение дозы, n (%)	159 (39,6)
прекращение лечения, n (%)	388 (96,8)
Основная причина прекращения лечения, n (%):	
неэффективность	173 (43,1)
летальный исход	60 (15,0)
нежелательные явления	46 (11,5)
отзыв информированного согласия	40 (10,0)
невозможность последующего наблюдения	17 (4,2)
другое (например, решение спонсора)	52 (12,9)

**Таблица 3.** Профиль безопасности сунитиниба. Нежелательные явления, связанные с лечением сунитинибом и развившиеся у 5 % пациентов и более

Нежелательное явление	ИТТ-популяция (n = 401), n (%)	
	все степени	≥ III степени
Диарея	128 (31,9)	17 (4,2)
Тошнота	124 (30,9)	15 (3,7)
Утомляемость	118 (29,4)	30 (7,5)
Стоматит	111 (27,7)	9 (2,2)
Снижение аппетита	95 (23,7)	8 (2,0)
Артериальная гипертензия	93 (23,2)	28 (7,0)
Дисгевзия	76 (19,0)	1 (0,2)
Рвота	71 (17,7)	10 (2,5)
Тромбоцитопения	63 (15,7)	26 (6,5)
Диспепсия	63 (15,7)	0
Ладонно-подошвенный синдром	62 (15,5)	15 (3,7)
Сыпь	58 (14,5)	6 (1,5)
Анемия	56 (14,0)	10 (2,5)
Лейкопения	53 (13,2)	8 (2,0)
Астения	53 (13,2)	11 (2,7)
Дерматит	51 (12,7)	11 (2,7)
Желтушность кожных покровов	42 (10,5)	1 (0,2)
Нейтропения	38 (9,5)	12 (3,0)
Изменение цвета волос	35 (8,7)	2 (0,5)
Носовое кровотечение	34 (8,5)	0
Изменение окраски кожи	29 (7,2)	0
Воспаление слизистых оболочек	27 (6,7)	2 (0,5)
Шелушение кожи	27 (6,7)	0
Боль в конечностях	23 (5,7)	2 (0,5)
Головная боль	22 (5,5)	1 (0,2)
Глоссит	21 (5,2)	1 (0,2)
Повышение уровня креатинина крови	21 (5,2)	0

Медиана ОВ в ИТТ-популяции (n = 401) составила 30,7 мес (95 % ДИ 23,3 —... мес) (рис. 1б). В целом выживаемость являлась функцией прогноза по критериям MSKCC и была выше у пациентов с благоприятным прогнозом (медиана ОВ не достигнута), чем у пациентов с промежуточным (медиана 23,1 мес, 95 % ДИ 18,9–33,8) или неблагоприятным прогнозом (медиана 6,4 мес, 95 % ДИ 3,9–8,0) (рис. 2).

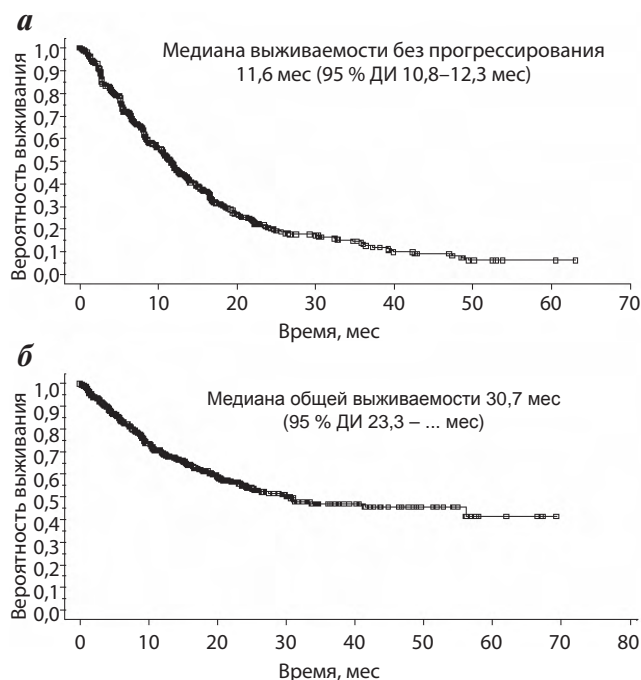


**Таблица 4.** Эффективность терапии сунитинибом в выборке в зависимости от назначенного лечения (ITT-популяция)

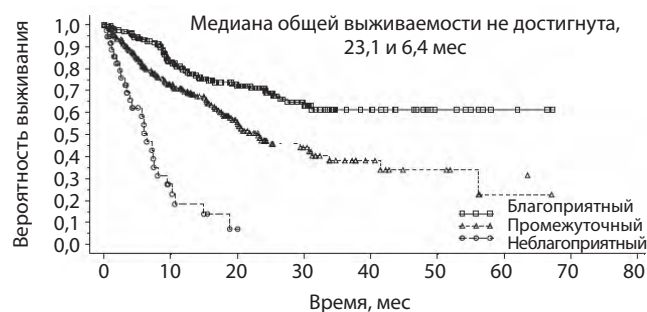
Исход	ITT-популяция (n = 401)
Выживаемость:	
медиана ОВ, мес	30,7
95 % ДИ	(23,3...)
медиана ВБП, мес	11,6
95 % ДИ	(10,3–12,8)
Ответ опухоли на терапию:	
объективный ответ (ПО + ЧО), n (%)	70 (18,5)
95 % ДИ	14,7–22,8
ПО, n (%)	15 (4,0)
ЧО, n (%)	55 (14,6)
стабилизация заболевания ≥ 3 мес, n (%)	192 (50,8)
стабилизация заболевания < 3 мес, n (%)	12 (3,2)
прогрессирование заболевания, n (%)	41 (10,8)
Не оценивалось/не вычислялось	16 (4,3)
Данные отсутствуют	47 (12,4)

**Примечание.** ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ. ВБП и ответ опухоли на терапию оценивались у 378 подлежащих оценке пациентов.

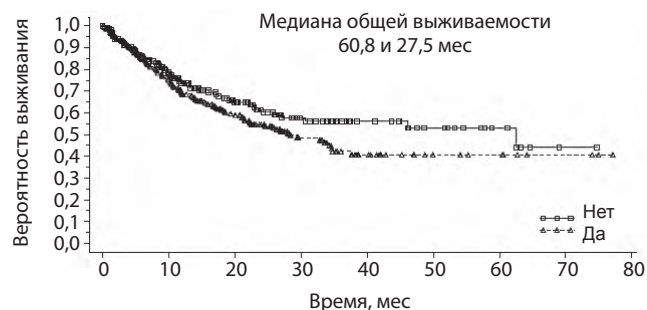
ОВ, как правило, была ниже у пациентов, получавших цитокиновую терапию (медиана 27,5 мес, 95 % ДИ 20,9–36,6), чем у пациентов без лечения цитокинами (медиана 60,8 мес, 95 % ДИ 26,3 – ... мес), однако различие не достигало статистической значимости (ОР 1,276; 95 % ДИ 0,928–1,754;  $p = 0,1324$ ) (рис. 3).



**Рис. 1.** Оценка методом Каплана–Майера: а – ВБП в популяции, подлежащей оценке опухоли, получающей сунитиниб ( $n = 378$ ); б – ОВ в выборке, получающей сунитиниб ( $n = 401$ )



**Рис. 2.** Оценка ОВ методом Каплана–Майера согласно группам прогноза по MSKCC (популяция в зависимости от назначенного лечения). Межгрупповое сравнение благоприятного и промежуточного/неблагоприятного прогноза: ОР (благоприятный – 1, промежуточный/неблагоприятный – 0) 0,428; 95 % ДИ 0,305–0,600;  $p < 0,0001$ . Межгрупповое сравнение неблагоприятного и промежуточного/благоприятного прогноза: ОР (неблагоприятный – 1, промежуточный/благоприятный – 0) 5,288; 95 % ДИ 3,385–8,263;  $p < 0,0001$



**Рис. 3.** Оценка ОВ методом Каплана–Майера с учетом предшествующей терапии цитокинами (популяция в зависимости от назначенного лечения). Межгрупповое сравнение — ранее проводилась/не проводилась терапия цитокинами: ОР (да – 1, нет – 0) 1,276; 95 % ДИ 0,928–1,754;  $p = 0,1324$

### Обсуждение результатов

Результаты ретроспективного анализа данных международного исследования расширенного доступа свидетельствуют о безопасности и эффективности сунитиниба у пациентов, получающих лечение по поводу мПМКР в реальной клинической практике в странах ЦВЕ. Показатели выживаемости в подгруппе ЦВЕ полностью отражали таковые в общей мировой популяции исследования расширенного доступа [7], а в некоторых случаях имели преимущество по сравнению с результатами базового рандомизированного клинического исследования сунитиниба III фазы при мПМКР [4, 5]. Например, в то время как группа сунитиниба в клиническом исследовании III фазы демонстрировала медианы ВБП и ОВ 11,0 и 26,4 мес соответственно [4, 5], в популяции ЦВЕ в реальной клинической практике медианы ВБП и ОВ составляли 11,6 и 30,7 мес. Однако частота объективного ответа в популяции ЦВЕ (18,5 %) в реальной клинической практике была ниже, чем в группе сунитиниба в клиническом исследовании III фазы (47 %) [4, 5]. Это расхождение результатов вероятнее всего связано с тем, что в отличие от протоко-

ла клинического исследования оценка опухоли в исследовании расширенного доступа проводилась нерегулярно и не была стандартизирована для участвующих центров. Оценки ответа опухоли, полученные в исследовании расширенного доступа, могут быть более вариабельными и менее точными, чем в случае контролируемого клинического исследования. Кроме того, общий прогноз у пациентов, включенных в программу расширенного доступа, вероятнее всего, хуже, чем у пациентов, включенных в клиническое исследование III фазы.

Длительность терапии сунитинибом в популяции ЦВЕ была несколько меньше, чем в исследовании III фазы (медиана 9,6 мес против 11,0 мес), вероятно, потому, что исследование расширенного доступа было начато в то время (2005 г.), когда опыт применения антиангиогенной терапии был ограниченным и исследователи не имели официальных рекомендаций по предпочтительной длительности лечения. Тем не менее, сравнение исходов между двумя популяциями в целом оправдано сопоставимыми демографическими и клиническими характеристиками: группа сунитиниба исследования III фазы, несмотря на то, что пациенты ранее не получали лечение и имели функциональный статус 0–1 по шкале ECOG (следовательно, имели лучший прогноз), была сопоставима с популяцией ЦВЕ по возрасту, гендерному соотношению, предшествующей нефрэктомии, локализации метастазов и прогностическому профилю по критериям MSKCC.

Несмотря на клиническую гетерогенность пациентов в популяции ЦВЕ, профиль токсичности сунитиниба в этой группе (преимущественно диарея — 31,9 %, тошнота — 30,9 %, утомляемость — 29,4 %, стоматит — 27,7 %, снижение аппетита — 23,7 % и артериальная гипертензия — 23,2 %) в целом был сопоставим с более однородной популяцией клинического исследования III фазы, для которой наиболее частыми, связанными с лечением нежелательными явлениями, были диарея (61 %), утомляемость (54 %), тошнота (52 %), дисгевзия (46 %) и анорексия (34 %). Аналогичным образом спектр нежелательных явлений III степени и выше был сопоставим между популяцией ЦВЕ (наиболее частые: утомляемость — 7,5 %, артериальная гипертензия — 7,0 %, тромбоцитопения — 6,5 %, диарея — 4,2 %, тошнота — 3,7 %, ладонно-подошвенный синдром — 3,7 % и нейтропения — 3,0 %) и популяцией клинического исследования III фазы (наиболее частые: артериальная гипертензия — 12 %, утомляемость — 11 %, диарея — 9 %, ладонно-подошвенный синдром — 9 %, астения — 7 %, тошнота — 5 % и рвота — 4 %). Более низкая частота нежелательных явлений в популяции ЦВЕ в целом может быть обусловлена характером программ расширенного доступа, основной целью которых является

обеспечение лечением широкой популяции пациентов. Несмотря на соблюдение стандартизированного мониторинга безопасности и требований к отчетности, установленных протоколом исследования, данные о нежелательных явлениях могут быть занижены.

На сегодняшний день в реальной практике (т.е. не в клинических исследованиях) информация о тактике лечения сунитинибом и клинических исходах при распространенном ПКР и мПКР в основном получена из ретроспективных обсервационных исследований, как правило, небольшой выборки пациентов; они включали исследования, проведенные в Испании [12], Италии [13], Великобритании [14], Соединенных Штатах Америки [15–18] и Южной Корее [19]. Результаты этих исследований демонстрируют значительную частоту модификации терапии, в том числе снижение дозы, временное и полное прекращение лечения, в том числе в связи с нежелательными явлениями, связанными с применением сунитиниба [12–20]. Международное исследование расширенного доступа и настоящий субанализ популяций ЦВЕ дополняют эти ретроспективные обсервационные исследования, предоставляя расширенные данные проспективного наблюдения для многочисленных, этнически и клинически неоднородных популяций пациентов с мПКР, получающих терапию сунитинибом в рамках различных систем здравоохранения. В исследуемой популяции ЦВЕ приблизительно 40 % пациентов потребовалось снижение начальной дозы сунитиниба 50 мг (как правило, до 37,5 мг), при этом плохая переносимость наблюдалась у 11,5 % пациентов, прекративших лечение сунитинибом.

Страны ЦВЕ характеризуются одним из самых высоких показателей заболеваемости ПКР во всем мире, при этом в Чешской Республике распространенность рака почки составляет около 20 на 100 тыс. среди мужчин и примерно 10 на 100 тыс. среди женщин [8]. Возможными факторами риска являются высокие уровни промышленного загрязнения, профессиональное воздействие химических канцерогенов, сельскохозяйственные работы, высокое потребление табака, ожирение и недостаточное потребление фруктов и овощей [21–23]. По имеющимся сведениям, исходы злокачественных новообразований в странах ЦВЕ хуже, чем в Западной Европе [9–11], а показатели смертности от рака по-прежнему разнятся в этих частях континента. В то время как показатели смертности от рака в целом неуклонно снижаются в Западной Европе, начиная с 1990-х годов, показатели смертности от рака в странах ЦВЕ продолжают расти [24, 25], и по прогнозам к 2015 г. достигнут 201 на 100 тыс. для мужчин и 106 на 100 тыс. для женщин [26]. Географическая вариабельность показателей заболеваемости и смертности от рака обусловлена несколькими факторами, включая различия в распространенности основных

факторов риска (в том числе местные и региональные экологические факторы), восприимчивость к заболеванию и/или региональные различия в диагностике рака и профилактических мерах, предоставлении отчетности, системах классификации и, главное, доступных методах лечения [27]. Относительный вклад этих факторов в общую эпидемиологическую картину неизвестен, однако различия в тактике лечения злокаче-

ственных новообразований могут в значительной степени обуславливать более высокую смертность от рака в некоторых странах. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что при доступности соответствующих методов лечения клинические перспективы для пациентов с мПМКР в странах ЦВЕ не будут уступать таковым в Западной Европе и Северной Америке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mena A.C., Pulido E.G., Guillén-Ponce C. Understanding the molecular-based mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitor: sunitinib. *Anti-Cancer Drugs* 21 Suppl. 1: S3–S11. doi: 10.1097/01.cad.0000361534.44052.c5.
2. Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(7):vii65–vii71. doi:10.1093/annonc/mds227.
3. Patard J.J., Pignot G., Escudier B. et al. ICUD-EAU International consultation on kidney cancer 2010: treatment of metastatic disease. *Eur Urol* 2011;60(4):684–90. doi:10.1016/j.eururo.2011.06.017.
4. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–24. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
5. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584–90. doi:10.1200/JCO.2008.20.1293.
6. Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10(8):757–63. doi:10.1016/S1470-2045(09)70162-7.
7. Gore M.E., Porta C., Bracarda S. et al. Sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): final results. *Ann Oncol* 2012;23(9):271, Abstract 820P.
8. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R. et al. In: *Cancer Incidence in Five Continents 2007*; IX, vol Scientific Publication № 160. IARC, Lyon, France.
9. Levi F., Lucchini F., Negri E. et al. Cancer mortality in Europe, 1995–1999, and an overview of trends since 1960. *Int J Cancer* 2004;110(2):155–69. doi:10.1002/ijc.20097.
10. Levi F., Lucchini F., Negri E. et al. Trends in cancer mortality in the European Union and accession countries, 1980–2000. *Ann Oncol* 2004;15(9):1425–31. doi:10.1093/annonc/mdh346.
11. Berrino F., De Angelis R., Sant M. et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in Sunitinib in mRCC – Central & Eastern Europe 781 1995–1999: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8(9):773–83. doi:10.1016/S1470-2045(07)70245-0.
12. Castellano D., Duh M.S., Korves C. et al. Safety and treatment patterns of angiogenesis inhibitors in patients with advanced renal cell carcinoma in Spain. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12(4):455–63. doi:10.1517/14740338.2013.781581.
13. Porta C., Paglino C., Imarisio I. et al. Safety and treatment patterns of multikinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma at a tertiary oncology center in Italy. *BMC Cancer* 2011;11:105. doi:10.1186/1471-2407-11-105.
14. Ansari J., Fatima A., Fernando K. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Birmingham experience. *Oncol Rep* 2010;24(2):507–10.
15. Hess G., Borker R., Fonseca E. Treatment patterns: targeted therapies indicated for first-line management of metastatic renal cell carcinoma in a real-world setting. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):161–7. doi:10.1016/j.clgc.2012.10.003.
16. Filson C.P., Redman B.G., Dunn R.L., Miller D.C. Initial patterns of care with oral targeted therapies for patients with renal cell carcinoma. *Urology* 2011;77(4):825–30. doi:10.1016/j.urology.2010.11.003.
17. Choueiri T.K., Duh M.S., Clement J. et al. Angiogenesis inhibitor therapies for metastatic renal cell carcinoma: effectiveness, safety and treatment patterns in clinical practice-based on medical chart review. *BJU Int* 2010;105(9):1247–54. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08972.x.
18. Feinberg B.A., Jolly P., Wang S.T. et al. Safety and treatment patterns of angiogenesis inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma: evidence from US community oncology clinics. *Med Oncol* 2012;29(2):786–94. doi:10.1007/s12032-011-9922-z.
19. Hong M.H., Kim H.S., Kim C. et al. Treatment outcomes of sunitinib treatment in advanced renal cell carcinoma patients: a single cancer center experience in Korea. *Cancer Res Treat* 2009;41(2):67–72. doi:10.4143/crt.2009.41.2.67.
20. Schmidinger M., Larkin J., Ravaud A. Experience with sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol* 2012;4(5):253–65. doi:10.1177/1756287212454933.
21. Heck J.E., Charbotel B., Moore L.E. et al. Occupation and renal cell cancer in central and Eastern Europe. *Occup Environ Med* 2010;67(1):47–53. doi:10.1136/oem.2009.046250.
22. Moore L.E., Hung R., Karami S. et al. Folate metabolism genes, vegetable intake and renal cancer risk in central Europe. *Int J Cancer* 2008;122(8):1710–5. doi:10.1002/ijc.23318.
23. Fabiánová E., Szeszenia-Dabrowska N., Kjaerheim K., Boffetta P. Occupational cancer in central European countries. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl 2):279–82.
24. Döbrossy L. Cancer mortality in central-eastern Europe: facts behind the figures. *Lancet Oncol* 2002;3(6):374–81.
25. Antunes J.L., Toporcov T.N., de Andrade F.P. Trends and patterns of cancer mortality in European countries. *Eur J Cancer Prev* 2003;12(5):367–72. doi:10.1097/01.cej.0000090182.08740.97.
26. Zatonski W., Didkowska J. Closing the gap: cancer in Central and Eastern Europe (CEE). *Eur J Cancer* 2008;44(10):1425–37. doi:10.1016/j.ejca.2008.02.014.
27. Vrdoljak E., Wojtukiewicz M.Z., Pienkowski T. et al. Cancer epidemiology in Central, South and Eastern European countries. *Croat Med J* 2011;52(4):478–87. doi:10.3325/cmj.2011.52.